

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

B32B 1/08

B32B 3/26 B32B 5/14

B32B 5/18 B29C 65/00

B01D 39/00



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97181635.2

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1101310C

[22] 申请日 1997.12.8 [21] 申请号 97181635.2

[30] 优先权

[32] 1996.12.12 [33] US [31] 08/764,321

[86] 国际申请 PCT/US97/22497 1997.12.8

[87] 国际公布 WO98/25758 英 1998.6.18

[85] 进入国家阶段日期 1999.8.2

[71] 专利权人 USF 过滤和分离集团公司

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 王易帆 理查德·A·莫里斯

罗伯特·泽普夫

[56] 参考文献

US5340480 1994.08.23 B32B1/08

审查员 齐 健

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

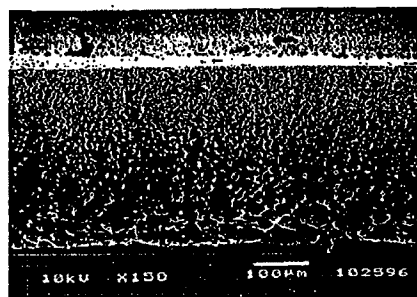
代理人 黄益芬

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 6 页

[54] 发明名称 高不对称的亲水性大孔径微孔过滤膜及其制备方法以及包括该过滤膜的诊断装置

[57] 摘要

本发明涉及合成聚合物微孔过滤膜材料领域，所制备的膜材料用来将液体与含在其中的固体分离。本发明的一个方面涉及具有高表面孔隙率的高不对称性、亲水微孔过滤膜。经过将疏聚合物与亲水的聚合物如聚乙烯吡咯烷酮共浇铸使膜具有亲水性。本发明的膜特别适用于快速检测液体试样的性能或检测其中所含组分的装置，如在诊断中应用以及用于其它需要较大孔尺寸、较厚的膜、高不对称性和/或高横向吸收速率的过滤中。



ISSN 1008-4274

1. 一种不对称的整体的砒聚合物膜, 经过将该砒聚合物与亲水聚合物共浇铸而具有亲水性, 所述膜包括微孔表面和多孔载体, 所述微孔表面具有高密度的表面孔, 所述表面孔的平均直径为  $0.1\mu\text{m}$  至  $10\mu\text{m}$ , 所述多孔载体的厚度为  $100\mu\text{m}$  至  $400\mu\text{m}$ , 且所述多孔载体包括孔尺寸逐渐增加的不对称区域, 该区域的孔尺寸渐增至平均直径为表面孔直径的 5 倍至 1000 倍。
2. 权利要求 1 的膜, 其中所述膜的平均流通孔尺寸为  $0.1\mu\text{m}$  至  $10\mu\text{m}$ 。
3. 权利要求 1 的膜, 其中所述膜的表面孔密度至少为 15 孔/ $1000\mu\text{m}^2$ 。
4. 权利要求 1 的膜, 其中所述膜的厚度至少为  $150\mu\text{m}$ 。
5. 权利要求 1 的膜, 其中所述砒聚合物选自聚砒、聚醚砒和聚芳砒。
6. 权利要求 1 的膜, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
7. 权利要求 5 的膜, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
8. 权利要求 1 的膜, 其中所述膜具有至少  $5\text{mm}/\text{秒}$  的横向吸水速率。
9. 一种制备不对称整体砒聚合物膜的方法, 所述膜包括微孔表面和多孔载体, 所述微孔表面具有高密度的表面孔, 所述表面孔的平均直径为  $0.1$  至  $10\mu\text{m}$ , 所述多孔载体的厚度为  $100\mu\text{m}$  至  $400\mu\text{m}$ , 且所述多孔载体包括孔尺寸渐增的不对称区域, 该区域的孔尺寸渐增至平均直径为表面孔直径的 5 倍至 1000 倍, 所述方法包括:
  - 配制一种浇铸料, 其中包括溶于溶剂中的 9wt%至 12wt%的砒聚合物和 3wt%至 15wt%的亲水聚合物;
  - 浇铸所述浇铸料形成薄膜;
  - 将所述薄膜暴露于气体环境中 2 秒至 20 秒, 其中包括相对湿度为 50%至 80%的水蒸气; 和
  - 将所述薄膜在温度为  $20^\circ\text{C}$  至  $70^\circ\text{C}$  的水浴中凝固并回收所述膜。
10. 权利要求 9 的方法, 其中所述浇铸料是均匀的溶液。
11. 权利要求 9 的方法, 其中所述浇铸料还包括砒聚合物的非溶剂。
12. 权利要求 9 的方法, 其中所述浇铸料是分散液。
13. 权利要求 9 的方法, 其中所述膜的平均流通孔尺寸为  $0.1\mu\text{m}$  至  $10\mu\text{m}$ 。
14. 权利要求 9 的方法, 其中所述膜的表面孔密度至少为 15 孔

/1000 $\mu\text{m}^2$ 。

15. 权利要求 9 的方法, 其中所述膜的厚度至少为 150 $\mu\text{m}$ 。
16. 权利要求 9 的方法, 其中所述砜聚合物选自聚砜、聚醚砜和聚芳砜。
17. 权利要求 9 的方法, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
- 5 18. 权利要求 16 的方法, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
19. 权利要求 9 的方法, 其中所述膜的横向吸水速率至少为 5mm/秒。
20. 一种包括分离膜和接触膜类型的诊断装置, 其中改进之处包括:  
所述分离膜包括不对称整体砜聚合物膜, 经过将所述砜聚合物与亲水聚合物共浇铸使之具有亲水性, 所述膜包括微孔表面和多孔载体, 所述微孔表面具有高密度的表面孔, 所述表面孔的平均直径为 0.1 $\mu\text{m}$  至 10 $\mu\text{m}$ , 所述多孔载体的厚度为 100 $\mu\text{m}$  至 400 $\mu\text{m}$ , 且所述多孔载体包括孔尺寸渐增的不对称区域, 该区域的孔尺寸渐增至平均直径为表面孔直径的 5 倍至 1000 倍。
- 10 21. 权利要求 20 的装置, 其中所述膜的平均流通孔尺寸为 0.1 $\mu\text{m}$  至 10 $\mu\text{m}$ 。
- 15 22. 权利要求 20 的装置, 其中所述膜的表面孔密度至少为 15 孔 /1000 $\mu\text{m}^2$ 。
23. 权利要求 20 的装置, 其中所述膜的厚度至少为 150 $\mu\text{m}$ 。
24. 权利要求 20 的装置, 其中所述砜聚合物选自聚砜、聚醚砜和聚芳砜。
- 20 25. 权利要求 20 的装置, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
26. 权利要求 20 的装置, 其中所述亲水聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮。
27. 权利要求 20 的装置, 其中所述装置为横向吸收装置。
28. 权利要求 20 的装置, 其中所述膜的横向吸水速率至少为 5mm/秒。

高不对称的亲水性大孔径微孔过滤膜及其制备方法  
以及包括该过滤膜的诊断装置

5      发明领域

本发明涉及的是高不对称性、亲水的微孔过滤膜。该膜表面的最小孔尺寸大于  $0.1\mu\text{m}$ ，并在膜的整个次级结构上逐渐增大孔尺寸，增大到粗孔表面的孔高达  $100\mu\text{m}$ 。

背景技术

- 10      不对称或各向异性膜是现有技术公知的。例如，Wrasidlo 的 U.S.专利 No.4,629,563 和 4,774,039 及 Zepf 的 U.S.专利 No.5,188,734 和 5,171,445（其公开内容在这里引用）各公开了不对称或各向异性膜及其制备方法。Wrasidlo 和 Zepf 的每一专利公开了具有高流速和极好截留性能的整体式、高不对称性的微孔膜。所述膜一般通过改进的“相转变”方法来制备，其中使用聚合
- 15      物在溶剂/非溶剂体系中的亚稳态两相液体分散液，将其浇铸后与非溶剂接触。Zepf 的专利公开了对 Wrasidlo 的专利的改进。

相转移方法通常按以下步骤进行：(i)将含有适当高分子量的聚合物、溶剂和非溶剂的溶液或混合物浇铸成薄膜、管、或中空纤维，(ii)使所述聚合物按如下一种或多种机理沉淀

- 20      (a)蒸发溶剂和非溶剂（干法）；

(b)暴露于非溶剂的蒸气(如水蒸气)中，所述蒸气吸附在裸露的表面（蒸气相诱导沉淀法）；

(c)在非溶剂液体中、通常为水中淬硬(quench)（湿法）；或

(d)将热的薄膜骤冷使得聚合物的溶解度迅速大大降低（热法）。

- 25      溶液向凝胶的相转变过程示意按如下：

溶液 1 —————> 溶液 2 —————> 凝胶  
(溶液)                      (分散液)

实质上，溶液 1 是均一的溶液，溶液 2 是分散液，而凝胶是形成的聚合基质。溶液 2 的形成过程取决于所使用的相转变方法。但一般来说这个过程或这些过程与聚合物在溶液中的溶解度有关。在湿法中，将溶液 1 浇铸并与聚合物的非溶剂接触，形成溶液 2，然后溶液 2 “沉淀”为凝胶。在气相诱导沉淀法中，将溶液 1 浇铸并暴露于包括聚合物非溶剂的气氛中，形成溶液 2，然后溶液 2 “沉淀”为凝胶。在热法中，将溶液 1 浇铸，并将浇铸的薄膜温度降低至产生溶液 2，然后溶液 2 “沉淀”为凝胶。在干法中，将溶液 1 浇铸并与一或多种溶剂蒸发的气氛（如空气）接触，形成溶液 2，然后溶液 2 “沉淀”为凝胶。在浇铸料中的非溶剂对聚合物不必是完全呈惰性的，事实上它通常不是惰性的，且常被称为溶胀剂。在 Wrasidlo 型制剂中，如下所讨论的，所述非溶剂的类型和浓度的选择是重要的，因为这是决定所述浇铸料是否呈相分离状态存在的首要因素。

一般，所述非溶剂是主要的成孔剂，且其在浇铸料中的浓度大大的影响在最终膜中的孔尺寸和孔尺寸分布。聚合物浓度也影响孔尺寸，但不如非溶剂那么显著。但其却影响膜的强度和孔隙率。在浇铸溶液或浇铸料中除主要组分外，还可有少量其它组分，例如表面活性剂或脱膜剂。

聚砜特别易于形成高不对称性膜，特别是在两相 Wrasidlo 制剂中。这些不是均一的溶液，但由两种独立的相组成：一相是富溶剂的低浓度（如，7%）低分子量聚合物的澄清溶液；另一相是富聚合物的高浓度（如，17%）高分子量聚合物的混浊（胶体）溶液。所述的两相含有相同的三种组分，即，聚合物、溶剂、和非溶剂，但其浓度和分子量分布完全不同。最重要的是，所述的两相互不相溶，如放置，会分层。所述混合物必须在持续搅拌的条件下保持为分散液，直到其浇铸为薄膜时为止。在 Wrasidlo 类制剂中，浇铸料基本上呈溶液 2（分散液）状态。因而，所述分散液作为形成凝胶的起始阶段，而不是作为中间步骤，其过程如下：

溶液 2————→凝胶

(分散液)

- 5 这一方法改进的较大作用使得与现有技术相对比 Wrasidlo 膜具有更高度的不对称性和均匀的致密性。

10 非溶剂及其在浇铸混合物中的浓度产生分相作用，并不是所有的非溶剂都具有此类作用。如放置，所述两相会互相分离，但各相本身是相当稳定的。如改变所述混合物的温度，则发生相转变。加热产生更多的澄清相；冷却则相反。浓度改变具有相同的效果，但有严格的浓度范围，或能存在相分离体系的窗口，如 Wrasidlo 所讨论的。Wrasidlo 定义了恒定温度下如此分散的聚合物/溶剂/非溶剂的相图上这一不稳定性区域，其位于旋节曲线(spinodal curve)内或位于旋节曲线与双结曲线(binodal curve)之间，其中存在肉眼可见的两个分离层。

15 由于聚合物的高憎水性及浇铸混合物（其中预先存在两相，一相为富溶剂相，另一相为富聚合物相）的热力学不稳定性状态（其它体系当经过相转变时必须经过的状态），当骤冷时不稳定的 Wrasidlo 混合物快速沉淀，因而在界面上形成微孔表面，随后转化为高不对称性膜，这种结构为 Wrasidlo 和 Zepf 专利的膜所共有。

20 在 Wrasidlo 的专利中所用的“不对称”是指膜在其微孔表面和结构之间的断面上孔尺寸逐渐变化。Wrasidlo 型膜的逐渐不对称性与在现有技术中也称为不对称性的、反渗透和大多数超滤膜在“非微孔表面”和亚结构之间具有的间断不连续性大大不同。

25 微孔表面是膜的细孔一面，在浇铸过程中其构成空气-溶液界面或骤冷介质-溶液界面。在 Wrasidlo 专利中，和在本专利说明书中，术语“表面”不是指一些膜中存在的聚合物的较厚、不渗透性层。在本文中，微孔表面是覆盖各种厚度微孔区域的较薄、多孔表面。在微孔区域之下的孔尺寸可与表面孔的尺寸相同或稍小于表面孔的尺寸。在不对称膜中，微孔区的孔大小从膜的表面到反面逐渐增加孔尺寸的渐增区域有时称为不对称区，而另一面，

膜的非表面常称为粗孔面。与粗孔面相比，表面有时也称为微孔表面。

还可以由聚合物均一溶液来浇铸聚合物膜。这些配剂的组成在 Wrasidlo 相图的旋节溶线/双节溶线区域之外。由均一溶液浇铸的膜也可是不对称的，但它们的不对称性通常没有由分离相的配剂浇铸的那些膜那样高。

- 5       与现有技术膜相比较，Wrasidlo 膜具有改进的流速和渗透选择性 (permselectivity)。流速和渗透选择性的这种改进是膜的结构上的改进。

- Zepf 专利公开了改进的 Wrasidlo 型聚合物膜，具有很大量的比较均一的微孔表面孔，流速大大增加，对于任何给定的孔径流速协方差(covariance)减小。通过对 Wrasidlo 方法进行改进获得了改进的 Zepf 膜，所述方法的改进  
10   包括降低浇铸和骤冷温度，及在浇铸和骤冷步骤间的环境暴露时间降低。Zepf 还指出降低浇铸和骤冷温度使膜的形成方法对配剂和方法参数改变的敏感性减到最小。

- 已有人对膜的表面孔尺寸的增加做了解释。参见授予 Fuji 的 UK 专利 No.2199786(这里称为“Fuji”)。Fuji 专利以及其它参考文献指出，当将聚  
15   合物浇铸溶液暴露于湿空气中时，在低于膜表面的部位会发生相转变。按照 Fuji 方法制备的膜的特征结构是在表面具有较宽的孔范围，从 0.05 至 1.2 $\mu\text{m}$ ，随后是逐渐收缩的孔尺寸直到表面之下的相转变部位，接着是开孔直到趋近浇铸表面获得各向同性结构，(从 1 到 10 $\mu\text{m}$ )。因此，可认为 Fuji 膜从表面至转变部位具有反向的不对称性，且不对称性渐进到各向同性结  
20   构。该专利清楚地指出，为延长膜的使用寿命应使用最小的不对称性。参见其 4 页 7 - 29 行。

- 不对称微孔过滤膜可用于许多用途。例如，这种膜可用于各种各样的过滤，在食品和饮料工业、水处理、制药和药物实验中进行净化和测试。所述膜可以各种形状来使用，如包括盘形和筒形。这类膜已变成与测试工业日益  
25   相关，其用途的多样性从微量金属分析到医学诊断。所述膜具有大的孔表面和微孔表面。通过将含固体的液体施加到大孔表面，则从微孔表面渗出除去了大量固体的液体。然后可对不含固体的滤液进行测试而不受固体干扰。这样的测试可通过化学、电学、或使用各种分析设备来实现。

一种举例性的测试应用是用于诊断行业，其中不对称膜已证明特别适用于血液分离。参见例如 Koehen 等人的 U.S.专利 No.5240862。将全血施加到开孔表面，细胞被滤出并截留在膜的多孔载体上，而血浆流过所述膜。通过将微孔表面与分析物检测装置相接触，可在不受细胞干扰的条件下测量存在  
5 或不存在具体的分析物。再有，这种结构使得可不经离心进行诊断分析。

如上所述，不对称膜可由一些憎水聚合物如砒聚合物和混合的纤维素酯来制备。砒聚合物一般包括三类聚合物：聚砒、聚醚砒、和聚芳砒。但，当用憎水聚合物来制备膜时，所得到的膜是憎水的，在正常的操作条件下水一般不能通过膜。因而，在需要在含水环境中操作而应用膜时，所述膜或在制  
10 成膜前的聚合物一般分别与使膜变为亲水性的部分反应或混合。

例如，有几种由憎水聚合物来制备亲水膜的途径，包括：将聚合物在浇铸膜之前对其磺化；使浇铸的憎水膜与使该浇铸膜引入亲水性能的试剂接触；在浇铸膜之前在浇铸料中添加亲水部分。

给膜引入亲水性的各种方法都有其固有的问题或困难。例如，将膜预处理使其一部分具有亲水性时，该部分可能浸出并污染试样。人们试图通过在浇铸膜的表面上的一些部分交联来使浸出的量减至最小。例如，Roesink 等人的 U.S.专利 No.4798847（现在为 Re.No.34296）公开了交联整个聚砒膜结构的 PVP。虽然使亲水部分交联到膜看起来减少了浸出，但同时给膜的制备方法添加了额外的步骤和复杂性。再有，由于交联所需的条件的不同，膜  
15 的强度和/或刚度可能受到破坏。

在浇铸之前对憎水聚合物进行磺化的情况，如果不可能磺化，则由其制备出不对称膜是很困难的。因而只能制备各向同性膜。

赋予膜亲水性的另一种途径包括在浇铸悬浮液中包含亲水部分。例如，Kraus 等人的 U.S.专利 No.4964990 和 4900449 公开了通过在浇铸溶液中包含  
25 亲水聚合物如聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮来由憎水聚合物形成亲水微孔过滤膜。但按照 Kraus 专利制备的膜是各向同性的，因而不适合于不对称膜中的应用。

因此，需要提供具有高度稳定的亲水性、足够强度和刚度的不对称微孔



过滤膜, 所述膜能在分离和测试应用中有效地操作。

### 发明的简述

本发明涉及高不对称性、亲水的微孔过滤膜, 该膜表面的最小孔尺寸大于约  $0.1\mu\text{m}$  并在膜的整个次级结构上逐渐增大孔尺寸, 增大至高达约  $100\mu\text{m}$  的粗孔表面。

本发明的一个方面是提供不对称整体的砒聚合物膜, 砒聚合物与亲水聚合物共浇铸而使膜具有亲水性, 按照本发明这一方面的膜具有微孔表面和多孔载体。所述微孔表面具有高密度的表面孔, 该表面孔的平均直径为约  $0.1\mu\text{m}$  至约  $10\mu\text{m}$ 。

所述多孔载体是孔尺寸逐渐增大的不对称结构, 在膜的粗孔表面的最大孔的平均直径范围可为表面孔直径的约 5 至约 1000 倍。本发明这一方面的膜的极限孔尺寸特别均匀, 其平均流通的孔尺寸可为约  $0.1\mu\text{m}$  至约  $10\mu\text{m}$ 。另外, 这些膜每  $1000\mu\text{m}^2$  最小孔表面具有至少约 15 个表面孔。本发明这一方面的膜可浇铸成具有比先前的膜更大的厚度, 在本发明的许多实施方案中, 膜的厚度至少为约  $150\mu\text{m}$ 。

本发明膜的组成包括砒聚合物, 例如可以是聚砒、聚醚砒、或聚芳砒, 所述亲水聚合物可为聚乙烯吡咯烷酮。本发明的膜还具有至少为约  $5\text{mm}/\text{秒}$  的横向吸收速率。

在本发明的另一方面, 提供了一种制备不对称、亲水、整体砒聚合物膜的方法。通过这种方法制备的膜具有微孔表面和多孔载体。所述微孔表面具有高密度的表面孔, 且所述表面孔的平均直径为约  $0.1\mu\text{m}$  至约  $10\mu\text{m}$ 。所述多孔载体具有孔尺寸渐增的不对称区域, 该孔的平均直径增加至是表面孔直径的约 5 至约 100 倍。

所述方法的第一步骤是用溶于溶剂中的约 9wt% 至 12wt% 的砒聚合物和约 3wt% 至约 15wt% 的亲水聚合物来做成一种浇铸料。接着将所述浇铸料浇铸形成薄膜。所述薄膜暴露于气相环境中约 2 秒至约 20 秒, 所述环境中包括相对湿度为约 50 % 至 80 % 的水蒸气。然后所述薄膜在温度为约  $20^\circ\text{C}$  至

70℃的水浴中凝固。最后，从水浴中收集所述膜。

所述浇铸料可是均匀的溶液，另外还可含有砜聚合物的非溶剂。该浇铸料也可以是分散液。

按照本发明这一方面的方法制备的膜的平均流通孔尺寸为约0.1μm至约10μm。它们还可具有每1000μm<sup>2</sup>至少约15孔的表面孔密度，厚度可至少为约150μm。

浇铸料混合物中的砜聚合物可为例如聚砜、聚醚砜、或聚芳砜，所述亲水聚合物可为聚乙烯吡咯烷酮。按这种方法制备的膜可具有至少约5mm/秒的横向吸水速率。

10 本发明的另一方面是一种改进型的诊断装置，采用分离膜和接触膜。所述改进是在于分离膜上，它是一种不对称整体式砜聚合物膜，该膜通过砜聚合物与亲水聚合物共浇铸而使膜具有亲水性。这种膜具有微孔表面和多孔载体，所述微孔表面具有高密度的表面孔。所述表面孔的平均直径为约0.1μm至约10μm，所述多孔载体为孔尺寸渐增的不对称区域，孔尺寸增加至平均直径是表面孔直径的约5倍至约100倍。在本发明所述改进装置中的膜可具有约1μm至约10μm的平均流通孔尺寸，其表面孔密度为每1000μm<sup>2</sup>至少约15孔，厚度至少可为150μm。在该装置中的膜的砜聚合物可为例如聚砜、聚醚砜、或聚芳砜，所述亲水聚合物可为聚乙烯吡咯烷酮。所述装置可以是横向吸收装置，其中的膜的横向吸收速率可至少为约5mm/秒。

## 20 附图简要说明

图1为本发明膜的三个扫描电镜显微照片。图1a为顶视图，表示所述膜的微孔表面。图1b表示所述膜的粗孔表面。图1c表示所述膜的断面。

图2是本发明膜的三个扫描电镜显微照片。图2a为所述膜的顶视图，表示所述膜的微孔表面。图2b表示所述膜的粗孔表面。图2c表示所述膜的断面。

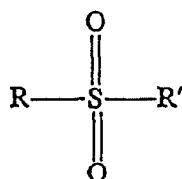
## 优选实施方案的详细说明

按照本发明，我们开发了高不对称性微孔过滤膜，所述膜在最小孔表面具有大于约 0.1 $\mu\text{m}$  的最小孔尺寸，并在膜的整个次级结构上孔尺寸逐渐增加至粗孔表面。所述最小孔表面优选具有约 0.1 $\mu\text{m}$  至约 10 $\mu\text{m}$  的孔尺寸，且该孔尺寸在膜的次级结构各处从最小孔表面至粗孔表面逐渐增加，在粗孔表面，孔尺寸可为约 5 $\mu\text{m}$  至约 100 $\mu\text{m}$ ，这取决于在最小孔表面的孔尺寸。因而，膜的不对称度以粗孔表面的孔尺寸与最小孔表面孔尺寸的比值计的不对称度为约 5 至约 1000。此外，本发明的膜基本无大空隙，所述空隙的尺寸与周围的孔很不相同。本发明的优选膜还具有约 80 % 或更大的体积孔隙率 (bulk porosity) 或空隙体积。

按照本发明的膜可用于分离含有较大颗粒的流体。本发明膜具有较大应用价值的一个领域是血细胞分离。例如，本发明的膜基于各类细胞大小不同，可用于从红血细胞中分离大血细胞，如白细胞、淋巴细胞、血小板、嗜中性细胞、B - 细胞、T - 细胞、单核细胞、和巨噬细胞。

为有助于给定的分离系统，可对本发明的膜进一步进行加工。这类加工方法包括，改性膜的表面以增加其亲水性、添加官能团及类似的步骤来强化所述膜除去所需物质的能力。例如，可利用的一种高度有效的附加改性方法是膜表面的电荷改性。这种电荷改性使得膜能够在过滤过程的一个步骤中除去离子或交换离子。

本发明的膜优选使用较憎水的聚合物来制备。所述憎水的聚合物是砜聚合物，包括含有如下所示的砜部分的任何聚合物。



#### 砜部分

砜聚合物的实例有聚砜、聚醚砜和聚芳砜。除憎水聚合物外，还使用亲水的第二聚合物。所述第二聚合物优选为聚乙烯吡咯烷酮，也可以是聚乙烯吡咯烷酮的共聚物衍生物，如聚乙烯吡咯烷酮/聚乙酸乙烯酯共聚物。

本发明浇铸溶液优选包括聚合物溶剂和聚合物的非溶剂。如存在第二聚合物时，所述聚合物的非溶剂优选是所述第二聚合物的溶剂。另外，当制备浇铸料溶液时，亲水的第二聚合物其本身可作为该聚合物的附加的非溶剂。因而，非溶剂可包括不使所述聚合物溶解的任何部分浇铸料混合物。为方便引用，可将这些非溶剂统一再分为“聚合物非溶剂”和“非聚合物非溶剂”，或“其它非溶剂”。典型的聚合物非溶剂是聚乙烯吡咯烷酮，典型的非聚合物非溶剂是水。

浇铸溶液优选为均一且稳定的。但在一些实施方案中，可能需要使用从轻微至高度不稳定这个范围中的不稳定分散液。

10 在优选的实施方案中，使用如下配比来制备浇铸配剂：

矾聚合物	约 9 % 至约 12 %
聚乙二醇	约 15 % 至约 25 %
聚乙烯吡咯烷酮	约 3 % 至约 15 %
其它非溶剂（水）	约 0.5 % 至约 5 %

15 溶剂 余量（约 43 % 至约 72.5 %）

在这种配剂中，聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和水均在浇铸料混合物中起非溶剂作用。因此，在这种配剂中，非溶剂的总量可达浇铸料混合物的约 18.5 % 至 45 %。

20 本发明的膜通常可使用浇铸相转变膜用的公知技术来浇铸。例如，可使用刮板或缝裂涂布器(slot coater)来浇铸。如在如涂有聚乙烯的纸构成的移动带上将这类膜浇铸至预定的厚度。在将所述膜骤冷之前还优选将浇铸的膜暴露于湿空气中。暴露时间可根据膜孔所需的开孔程度而变化。在湿空气中暴露可起到使形成的膜的孔张开的作用。暴露时间的范围优选为 2 至 20 秒，更优选 2 至 15 秒，最优选 3 至 10 秒。相对湿度的优选范围为约 50 % 至 90 % 相对湿度，更优选 55 % 至 80 % 相对湿度，最优选 60 % 至 75 % 相对湿度。

25 按照本发明，我们意外发现可从一种与亲水剂或亲水部分呈溶液或分散液进行共浇铸的憎水聚合物制备不对称、高亲水性的微孔过滤膜。在优选实施方案中，本发明膜由矾聚合物和聚乙烯吡咯烷酮来制备。

### 本发明膜的优点

在开发本发明之前,高不对称性、Wrasidlo 型膜其孔尺寸和最大厚度均受到限制。在不希望受任何具体理论制约的前提下,对这些限制可作如下解释:高不对称膜一般是由不稳定或亚稳态分散液来浇铸的。这些分散液的分  
5 分离动力学要求较低粘度、快速胶凝的配剂。正是分散液的动力学特性促进在 Wrasidlo 型膜中获得高度的不对称性。但这些浇铸料混合物的低粘度对其可浇铸的厚度产生了本性的限制。低粘度还限制了在 Wrasidlo 型膜中使用的非溶剂的数量和种类。

相反,本发明的膜使用的是较粘的浇铸料混合物。这些混合物的粘度大部分是所存在的非溶剂亲水聚合物引起的。除增加所述浇铸料混合物的粘度  
10 外,这些亲水聚合物非溶剂还产生较大的孔、体积孔隙率、当然也产生很亲水的膜。

因此,本发明作出的显著改进,超出了先前高不对称性膜的限制。本发明的浇铸料混合物的组成和浇铸参数使所产生的膜具有与 Wrasidlo 类膜相似  
15 的高不对称性,同时与先前的高不对称性膜相对比,具有更大的孔尺寸、最大的膜厚度、和大得多的亲水性。本发明的膜厚度为约 100 至 1000 $\mu\text{m}$  或更大。所述膜的厚度优选为约 125 至 400 $\mu\text{m}$ ,更优选为约 150 至 300 $\mu\text{m}$ 。使用本发明配剂所能获得的厚度实际上没有限制。因此优选的实施方案是在了解到什么是对现在的各种应用最合适的之后才确定的。

### 20 本发明膜的结构

本发明聚合物膜保留了很大程度的不对称性并同时具有较大的微孔表面孔。评价膜的不对称性和孔尺寸的简便方法是使用扫描电子显微镜  
(SEM)。图 1 和 2 示出了按照本发明制备的膜的断面、微孔表面和粗孔表面。对这些膜的特征可与图 3 所示的通用的 Wrasidlo 型细孔膜相比。一般来  
25 说,本发明的膜的平均微孔表面孔尺寸或微孔表面孔直径大于约 0.1 $\mu\text{m}$ ,通常大于 0.5 $\mu\text{m}$  或 1.0 $\mu\text{m}$ 。

在无 SEM 数据的情况下,可按 Kesting, Synthetic Polymer Membranes: A Structural Perspective, p.275 (John Wiley & Sons, 2d edition (1985)) 所述的方法对

不对称性进行粗略估计，即，在膜的紧密面涂一小点墨水或染料并使所述染料穿过膜并在其表面扩展。被染料覆盖的面积的比例总体表征了不对称性或不对称度。

孔尺寸还可通过测孔分析和分别测量泡点的方法，用表示紧密孔的更高泡点来估计。测孔法包括对湿膜施加逐渐增加的压力，并将其与干膜作气体流速的对比，得到孔尺寸和泡点的数据。对于这些分析，使用 Coulter Model 0204。测出膜的“平均流通孔尺寸”。所述平均流通孔尺寸是膜的特性孔的平均尺寸。在如本发明的高不对称性膜中，特性孔一般接近表面。但由于这里定义的表面的特性，平均流通孔尺寸可小于平均表面孔尺寸，这是因为特性孔可能不在表面上。因此，对高不对称性膜的孔尺寸的恰当评定包括不仅考虑由 SEM 确定的平均表面孔尺寸，还应考虑由测孔法试验所确定的平均流通孔尺寸。

平均流通孔尺寸是以空气流开始流过预先湿润的膜时的压力（泡点压力）与流过预先湿润的膜的空气流速为相同膜在干燥条件下空气流速的一半时的压力（平均流量孔压力）相比而计的。泡点压力表示了最大特性孔尺寸，而平均流量孔压力表示了特性孔的平均尺寸。因此，通过这两项数值的对比，不仅可确定膜中特性孔的平均尺寸，还可确定特性孔的尺寸的均一性。本发明的膜与具有大孔直径的其它膜相比具有更大的孔尺寸均一性。

在这里使用时，明显不对称是指不对称程度与按 Wrasidlo 和 Zepf 专利所制备的膜所公开或具有的不对称性相近。就这点来说，本发明的膜的平均微孔表面孔尺寸大于约  $0.1\mu\text{m}$ ，而另一面上，即在浇铸过程中邻近载体纸或带的一面，SEM 表明平均孔尺寸是微孔表面孔平均尺寸的至少 5 倍。因而，微孔表面孔尺寸与浇铸表面孔尺寸的比值为约 5:1，且在优选的实施方案中为 10:1、50:1 或甚至 1000:1。附图中具体膜的水泡点高达 5 psid，反映出其较大的孔尺寸和亲水性。单位 psid 为磅每平方英寸差(pounds per square inch differential)，反映出在膜的一面上施加的空气压力与存在于膜的另一面上的空气压力的对比。

#### 本发明膜的制备

一般来说, 本发明的膜通过通用的方法来制备。制备聚合物浇铸溶液或分散液, 然后将其浇铸, 在气体环境中暴露预定长的时间, 然后在非溶剂中淬硬。下面将讨论优选的浇铸溶液和浇铸方法。

#### 含或不含非聚合物的非溶剂的浇铸溶液

5 本发明的膜可由均一溶液或分散液来制备。在优选的实施方案中, 本发明的膜是由均一溶液来制备。而均一溶液可使用单独的溶剂或与其与非溶剂相结合来制备。由分散液制备的膜其泡点的总的范围可与由均一的溶液制备的膜相同。但这类膜在淬硬之前一般需要更长时间暴露于空气中。

10 本发明的膜优选由均一溶液来制备, 所述溶液中含有憎水聚合物如砒聚合物; 亲水聚合物如聚乙烯吡咯烷酮; 和对憎水聚合物及亲水聚合物适宜的溶剂。

在优选的实施方案中, 憎水聚合物为砒聚合物如聚砒、聚芳砒、或聚醚砒, 其中优选聚砒, 最优选 AMOCO(Alpharetta,GA)售出的 Udel 3500 聚砒。

15 在使用聚砒时, 所述聚合物的浓度一般为约 8 - 7 %, 或更优选为约 9 - 15 %, 最优选为约 10 - 12 %。

所述亲水聚合物可是与憎水聚合物相容的任何聚合物。在优选的实施方案中, 所述亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在另一优选实施方案中, 亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮与聚乙酸乙烯酯的共聚物。亲水聚合物的含量为约 3 至 15 %, 更优选为约 3 至 12 %, 最优选为 4 至 10 %。

20 溶剂的选择要使得其对憎水聚合物及亲水聚合物均为良溶剂。在憎水聚合物为聚砒、亲水聚合物为聚乙烯吡咯烷酮时, 我们发现 N - 甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺可有效的用作溶剂。在更优选的实施方案中, 使用二甲基甲酰胺作为溶剂。

一般来说, 本发明聚合物溶液按照表 I 所示来制备:

25

表 I

成分	配比
----	----

憎水聚合物	8 - 17 %
亲水聚合物	3 - 15 %
溶剂/其它非溶剂	余量

在更优选的实施方案中，聚合物溶液按表 II 所示来制备：

表 II

成分	配比
砜聚合物	8 - 17 %
聚乙烯吡咯烷酮	3 - 15 %
溶剂/其它非溶剂	余量

- 可通过添加至少对憎水聚合物的非溶剂来制备部分或完全的分散液配
- 5 剂。例如，可向配剂中添加水，其添加量足以产生浇铸料分散液。或者，也可以使用少量的非溶剂或比水弱的非溶剂来形成均一的溶液。当需要完全的分散液的情况下，可添加另一种非溶剂，例如醇如叔戊醇作为非溶剂，其数量足以取代水或补充水。因而，按照本发明可使用组合的非溶剂可单一种类的非溶剂来制备特定质量的浇铸料。可使用高浓度的非溶剂来生成分散液配
- 10 剂，而使用较低浓度的非溶剂来形成均一的溶液。非聚合物的非溶剂的数量可在约 0.1 % 至约 10 % 内变化。在优选的实施方案中，使用水作为非聚合物的非溶剂，其数量为能有效的制备均一的浇铸料。例如，在使用水作为非溶剂的情况下，水在浇铸料中的含量优选为约 0.1 % 至约 3.0 %，而在高度优选的实施方案中，该含量为约 1 % 至 2 %。

#### 15      将溶液浇铸成膜

- 通常聚合物溶液浇铸成薄膜，在气体环境中暴露预定长的时间，然后在非溶剂中淬硬。本发明的膜可使用任何通用的步骤来浇铸，其中将浇铸分散液或溶液铺展一层膜在非多孔的载体上，淬硬后所述膜可从所述载体分离。
- 可以用手工方法来浇铸膜，如倾倒、浇铸或手工铺展在浇铸表面上，随后在
- 20 所述浇铸表面上施加淬硬液体。另外，也可以通过在移动的床上倾倒或以其它方式浇铸所述的浇铸料混合物来自动浇铸所述的膜。优选的移动床载体是



涂有聚乙烯的纸。在浇铸、特别是自动浇铸过程中，可使用机械铺展器。机械铺展器包括涂胶刀、刮刀或喷雾/加压系统。优选的铺展装置为挤压模或槽缝涂布机，其中包括可向其中引入浇铸配剂，并在压力下能经一窄的缝隙挤出的腔室。可通过刮刀来浇铸所述的膜，所述刮刀的刀缝通常为约 15 至约 50 密耳(mil)，优选为约 16 至约 25 密耳，更优选约 19 密耳。在浇铸过程中的刀缝与最终厚度之间的关系为浇铸料组成和温度、暴露于湿空气的时间、在暴露过程中空气的相对湿度、以及淬硬浴的温度的函数。膜在胶凝过程中通常收缩，其厚度损失约 20 % 至约 80 %。

在浇铸之后，对浇铸分散液或溶液进行淬硬。在优选的实施方案中，通过将在移动带上的浇铸膜移动到淬硬液体如水浴中来实现所述的淬硬。淬硬液体最普通为水。在所述的浴中，淬硬操作使聚合物沉淀或凝固并可产生具有必要孔尺寸和特征结构的载体区域。通常将所生成的膜洗涤到不含溶剂，并可干燥以排除另外增加的溶剂、稀释剂、和淬硬液体，从而回收所述的膜。在淬硬步骤之后，微孔膜产品通常为约 100 至 400 $\mu$ m 厚。

在制备本发明膜的过程中，在淬硬之前，一般应将浇铸的膜在空气中暴露足够长的时间以诱导形成大表面孔，如先前所讨论的。暴露时间越短，湿度必须越高，反之亦然。总湿度是重要的因素。在较高的环境空气温度下，对于相同的效果来说，相对湿度可以较低。浇铸混合物和淬硬浴的温度也是重要的参数。一般，淬硬浴越热，膜开孔越多。

在制备本发明膜时，浇铸溶液或分散液的温度一般为约 20  $^{\circ}$ C 至 35  $^{\circ}$ C，淬硬浴温度为约 20  $^{\circ}$ C 至 70  $^{\circ}$ C，优选使用 30  $^{\circ}$ C 至约 60  $^{\circ}$ C。淬硬浴的温度对膜的微孔表面的孔尺寸及其不对称性可造成明显的改变。在使用较高的淬硬浴温度时，膜具有较大的表面孔和高的不对称性。相反，在使用较低的温度时，形成较小的孔且不对称性降低。

制备本发明膜的另一个重要因素是存在于浇铸聚合物溶液与淬硬本发明膜两个步骤之间的暴露时间和暴露条件。优选，在浇铸之后但在淬硬之前将浇铸溶液或分散液暴露于湿空气中。相对空气湿度优选大于约 60 %。此外，优选循环空气以增加与浇铸溶液或分散液的接触。可使用风扇来实现循环。

暴露时间一般为约2秒至20秒。在这一段时间之外增加暴露时间，就会增加生成的膜的渗透率。但如暴露时间过长，或如湿度过高，则可对表面孔隙率有不良影响。在这种情况下，会产生相对非多孔的表面且膜不再是微孔的。

- 5 对于由砜聚合物和聚乙烯吡咯烷酮组成的横向吸收分离膜，我们发现约35℃至50℃的温度产生极适宜的孔尺寸和不对称程度。再有，空气暴露时间最优选为约3秒至10秒，且优选空气的相对湿度为约65至80%。相对湿度和暴露时间是很重要的条件，它们的效果一般成反比。因而，相对湿度越高，暴露时间可越短。

## 10 孔密度

- 对于给定的膜试样，其孔密可以很容易用以下方法计算：观察正方形表面积的膜表面的扫描电镜显微照片并计算在该面积上所含的孔的数量，就可得到孔密度。在给定正方形面积上计算的孔的数量可以简单的比值归一化为特定的参照正方形面积。例如，传统的 Wrasidlo 型膜的最大孔密度为约8孔/1000 $\mu\text{m}^2$ 。相比之下，本发明制备的膜的孔密度是最大孔密度 Wrasidlo 型膜的两倍或更大。图1a所示的膜大于50孔/1000 $\mu\text{m}^2$ 。另外，图2a中所示的膜大于30孔/1000 $\mu\text{m}^2$ 。因而，本发明制备的优选膜可以具有大于15孔/1000 $\mu\text{m}^2$ 的孔密度为特征。在更优选的实施方案中，孔密度大于25孔/1000 $\mu\text{m}^2$ ，最优选，大于30孔/1000 $\mu\text{m}^2$ 。

## 20 本发明膜在分离应用中的用途

本发明的膜在测试和分离中的应用特别有效。具体来说，本发明膜可有效的用于过滤食物产品，包括果汁和其它饮料。本发明的膜还可有效的用于血液分离，其中需要将血液的颗粒，大多数为细胞的部分从其血浆中分离。再有，本发明的膜可高度有效地过滤水和污水，且还可用于薄膜色谱应用。

## 25 改进的诊断装置

本发明膜适用的分离和测试应用的一个实例是在诊断中的应用，如在 Koehen 等人的 U.S.专利 No.5240862 中公开的一种诊断装置(该专利在本申请

中引用)。Koehen 等人的专利公开了一种血液分离系统, 包括一个与收集膜紧密接触的不对称膜。在 Kiser 等人的 U.S. 专利 No.5240862 中公开了类似的系统(该专利也在此引用)。在这两件专利中, 都将全血施加到不对称膜的粗孔面, 所述膜是或改性为亲水性, 在不对称膜的大孔中过滤出血细胞, 而血浆流过微孔表面与收集膜接触。

收集膜一般装有分析物检测系统。因而, 当在血浆中存在或不存在所要检测的部分时, 可在收集膜上记录其存在或不存在。Koehen 等人和 Kiser 等人的专利统称为“垂直吸收装置”, 因为所测试的物质垂直通过膜。液体通过膜的速度是这类装置有效性的一种检测, 也是测试液体从固体颗粒物质中分离完全程度。其它有些方面也是有效性的测量指标, 如固体物质与液体的限制性干扰、以及在血液分离应用中细胞的限制性溶解。

另一类测试装置是“横向吸收装置”。在这类装置中, 一种背底材料作为分离膜和接触膜的载体。所述接触膜载有化学反应剂或其它检测指示剂, 可以检测是否存在所检测的试剂。分离膜过滤出液体中不需要的组分, 如血液中的细胞。分离膜和接触膜在一界面上接触。因而, 在操作中, 含有固体的液体与分离膜接触, 而流体吸向界面。在横向或水平吸收经过分离膜并达到界面后, 流体进入接触膜, 在该处其与在接触膜上的检测指示剂反应。这种反应可通过现有技术中公知的许多标准技术来检测。

如所理解的, 确定检测装置有效性的测试是要得到适当液体流过所述膜的吸收速率以及液体与固体分离的完全程度。因而, 在血液分离情况下, 血浆横向通过膜的速度是这类装置有效性的检测, 也是检测血浆和限制性溶解细胞分离的完全程度。

本发明膜可特别有效地用作横向吸收装置中的分离膜。当将含固体的液体在一窄条带这种膜的一端施加到所述膜的粗孔表面时, 它吸过微孔表面并流向所述条带的另一端。在试样中的较大颗粒被截留, 而液体继续流动。在装置中, 液体透过所述条带并到达通常由硝化纤维素制成的第二膜, 其中含有测试试剂如酶或连接抗原或抗体的试剂。

快速吸收是重要的。膜的表面孔隙率越高, 血浆迁移速率越快。具有高

的不对称性不是简单地必然会转化为高的吸收速率。表面孔隙率低（尽管其具有高度的不对称性），含固体的液体会造成堵塞或阻塞，因而其分离速率较使用本发明膜所能达到的速率低。

5 本发明的膜含有高浓度的聚乙烯吡咯烷酮（PVP），它使得膜具有亲水性并影响孔尺寸和结构。再有，由于配剂中含PVP，而无需再用羟丙基纤维素处理来使所述膜变为亲水性。

快速吸收的驱动力是PVP的亲水性与孔结构的结合，从而液体通过毛细作用(capillary forces)进入膜，固体在较多开孔的载体上被截留。PVP还增加浇铸料的粘度并降低溶剂/非溶剂的交换速率。淬硬浴的温度也起到重要的  
10 作用，那就是，与较低的浴温相比，较高浴温产生更不对称的结构及更大的平均流通孔尺寸。

横向吸收速率取决于吸收是径向的还是线性的，也取决于施加到吸收膜上的流体的体积。通过在所有试验中使用非限定数量的相同的流体并使用相同比例的膜条带，可将不同膜的吸收速率测量标准化。这里所给出的横向吸  
15 收速率是使用1cm宽及3cm长的膜条带来测定的。膜窄边(1cm)接触较大体积的水，并测量水在膜条带的迁移速率。如此测量的吸收速率以毫米每秒来表示。本发明的膜的横向吸收速率大于5mm/秒。

### 膜制备的实施例

以下的实施例涉及本发明特定微孔膜的制备。这些实施例是用来说明可  
20 用于制备本发明膜的各种浇铸条件并对于为使所产生的膜获得特定的性能而改进所述条件的方式提出指导。因此，如下的实施例是说明性的而不是限定性的。

#### 实施例 1

使用9.3%聚砜聚合物(Udel 3500)、19%聚乙二醇（MW200）、4.3  
25 %聚乙烯吡咯烷酮、1.8%水和65.6%的N-甲基吡咯烷酮来制备均一的浇铸溶液。所述浇铸溶液在室温约25℃下保存。浇铸表面是移动的涂有聚乙烯的纸带，刀缝为24密耳。浇铸后，浇铸料在湿空气中（相对湿度65-70

% ) 暴露 6 秒, 之后在温度为 40 至 45 °C 的水浴中淬硬。

淬硬后, 移出所述膜, 用去离子水洗涤, 并在约 100 °C 的烘箱中干燥。之后, 测试所述膜的水流和平均流通孔尺寸。在 10psid 下在标准 47mm 盘形架中测量经过膜的水流, 并使用 Coulter 气孔计来测量平均流通孔尺寸。所述膜示于图 1, 并具有如下的特性:

表 III

水流(ml/min/9.5cm <sup>2</sup> @10 psid)	平均流通孔尺寸
2000	1.5μm

### 实施例 2

使用 9.3 % 聚砜聚合物(Udel 3500)、19 % 聚乙二醇 ( MW200 )、4.3 % 聚乙烯吡咯烷酮、1.8 % 水和 65.6 % 的 N - 甲基吡咯烷酮来制备均一的浇铸溶液。所述浇铸溶液在室温约 25 °C 下保存。浇铸表面是移动的涂有聚乙烯的纸带, 刀缝为 19 密耳。浇铸后, 浇铸料在湿空气中 (相对湿度 65 - 70 % ) 暴露 9 秒, 之后在温度为 40 至 45 °C 的水浴中淬硬。

淬硬后, 移出所述膜, 用去离子水洗涤, 并在 100 °C 的烘箱中干燥。之后, 测试所述膜的水流和平均流通孔尺寸。在 10psid 下在标准 47mm 盘形架中测量经过膜的水流, 并使用 Coulter 气孔计来测量平均流通孔尺寸。所述膜示于图 2, 并具有如下的特性:

表 IV

水流(ml/min/9.5cm <sup>2</sup> @10 psid)	平均流通孔尺寸
8000	5μm

### 实施例 3 - 6

暴露时间和湿度的作用

重复实施例 1 的方法，不同之处是暴露时间和相对湿度按表 V 改变。标明了所述变化对所制备出的膜的影响。

表 V

实施例	暴露时间	湿度	效果
3	3 秒	65 - 70 %	紧密表面孔，较小平均流通孔尺寸
4	20 秒	65 - 70 %	较多开孔的表面孔，不对称性小
5	6 秒	50 %	紧密表面孔，较小平均流通孔尺寸
6	6 秒	90 %	较多开孔的表面孔，不对称性小

#### 实施例 7 - 10

#### 5 浇铸温度和淬硬温度的作用

重复实施例 1 的方法，不同之处是刀缝和淬硬温度按表 VI 改变。标明了所述变化对所制备出的膜的影响。

表 VI

实施例	刀缝	淬硬温度	效果
7	15 密耳	40 - 45 °C	膜较薄，孔尺寸较大
8	50 密耳	40 - 45 °C	膜较厚，孔尺寸较小
9	24 密耳	20 °C	紧密表面孔，不对称性大
10	24 密耳	70 °C	较多开孔的表面孔，不对称性小

#### 等同物

- 10 以上已参照具体实施方案对本发明进行了叙述，当然它还能够进一步改进，本申请旨在覆盖在总体上按照本发明原理的任何变化、用途或改进，并包括虽偏离本公开内容但属于本发明所属技术领域公知或通用的作法并可应用于前述必要特征的那些，还包括落入本发明范围和所附权利要求书限定

范围的那些。

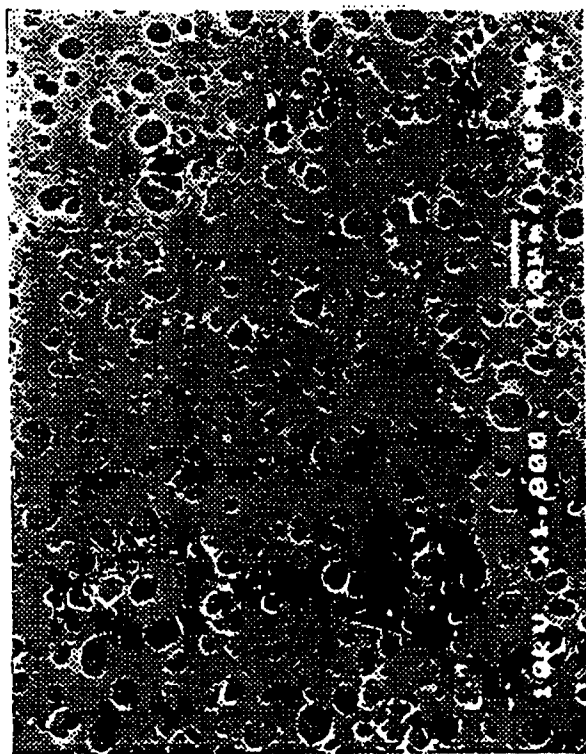


图 1A





图 1B

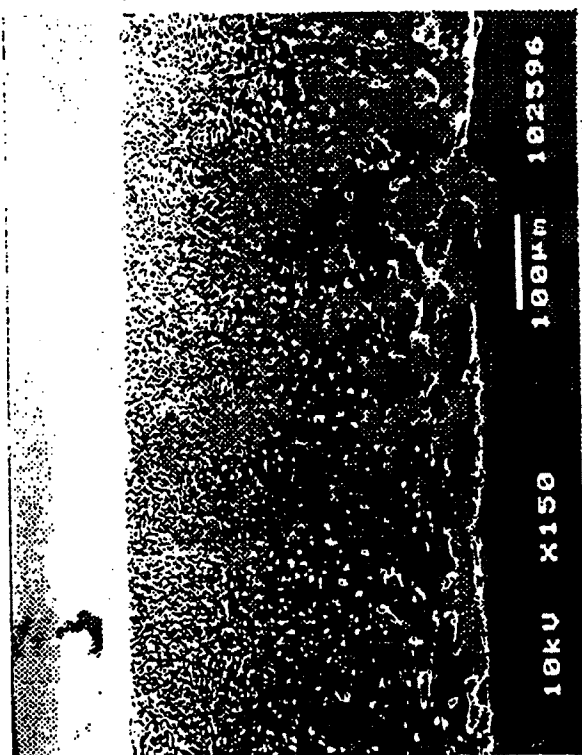


图 1C

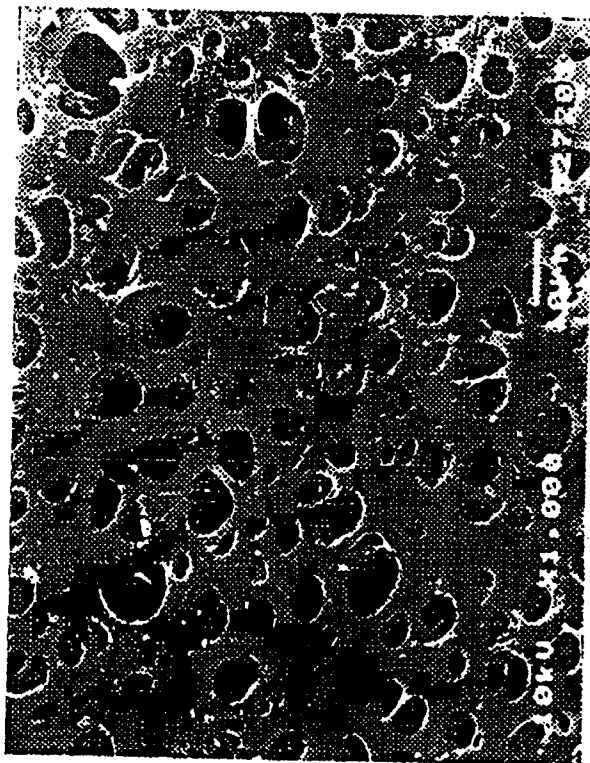


图 2A



图 2B



图 2C